

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 1 1 - 6 0 4 9 0

(43) 公開日 平成 1 1 年 (1 9 9 9) 3 月 2 日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/70	ACS		A61K 31/70	ACS
// C07H 3/04			C07H 3/04	

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平 9 - 2 3 6 4 4 1
(22) 出願日	平成 9 年 (1 9 9 7) 8 月 1 9 日

(71) 出願人	0 0 0 1 5 5 9 0 8 株式会社林原生物化学研究所 岡山県岡山市下石井 1 丁目 2 番 3 号
(72) 発明者	花谷 利春 岡山県倉敷市茶屋町早沖 1 9 0 2 番地の 6
(72) 発明者	新井 成之 岡山県岡山市奥田 1 丁目 7 番 1 0 - 4 0 3 号
(72) 発明者	栗本 雅司 岡山県岡山市学南町 2 丁目 7 番 2 5 号

(54) 【発明の名称】 肝機能調節剤

(57) 【要約】

【課題】 哺乳類の肝機能を正常な状態に調節する手段の提供を課題とする。

【解決手段】 有効成分としてトレハロースを含んでなる肝機能調節剤を提供することにより上記課題を解決する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 有効成分としてトレハロースを含んでなる肝機能調節剤。

【請求項 2】 有効成分としてのトレハロースと、トレハロースの摂取を容易ならしめる他の成分を含んでなる請求項 1 に記載の肝機能調節剤。

【請求項 3】 トレハロースを 0. 0 1 乃至 1 0 0 % (w/w) 含んでなる請求項 1 又は 2 に記載の肝機能調節剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】 この発明は肝機能調節剤、とりわけ、有効成分としてトレハロースを含んでなる肝機能調節剤に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】 肝臓は、代謝の中心的な役割を担う、生命維持に不可欠の臓器である。肝臓の機能は、通常、循環機能、排出機能、代謝機能、保護・解毒機能及び血液学的機能に大別され、そのいずれかが障害されると、疲労感、倦怠感、食欲不振、黄疸及び微熱を始めとする肝機能障害特有の諸症状が顕現することとなる。肝機能障害の状態が続くと、肝炎、肝硬変、さらには、肝臓癌などの生活習慣病（成人病）の原因ともなりかねない。したがって、平素より肝機能を正常に保っておくことは、なにかと多忙な現代人が毎日を壮快に過ごすためにも、生活習慣病を予防するためにも、極めて大切なことであると言わざるを得ない。しかるに、従来より推奨されている肝臓の健康法は、薬物を乱用しないとか、バランスのとれた食事を心掛け、過度のアルコール摂取や過労を避けつつ規則正しい生活をするとかの、いわば、生活訓的なものでしかなかった。

【0 0 0 3】

【発明が解決しようとする課題】 斯かる状況に鑑み、この発明の課題は、ヒトを含めた哺乳類の肝機能を正常な状態に調節する手段を提供することにある。

【0 0 0 4】

【課題を解決するための手段】 本発明者が種々の物質を検索したところ、二糖類の 1 種であるトレハロースは、哺乳類に摂取させると、その肝機能を本来あるべき状態、すなわち、正常な状態に調節するという全く予想外の作用を発揮する事実を突き止めるに至った。すなわち、この発明は有効成分としてトレハロースを含んでなる肝機能調節剤を提供することによって上記課題を解決するものである。

【0 0 0 5】 トレハロースは 2 分子のグルコースが還元性基同士で結合してなる二糖類であり、自然界においては細菌、真菌、藻類、昆虫などに広く分布している。食品、化粧品及び医薬品の諸分野においては、蔗糖に代わる糖質としてトレハロースの需要が急速に伸びつつあるけれども、エネルギー補給作用、皮膚に対する保湿作用

及び血中脂肪酸の調節作用を除けば、哺乳類におけるトレハロースの生理作用は殆ど解明されていないというのが実情である。

【0 0 0 6】 トレハロースは公知の物質である。しかしながら、この発明は、先述のとおり、トレハロースが哺乳類において顕著な肝機能調節作用を発揮するという独自の知見に基づくものであって、トレハロースの肝機能調節剤としての用途はこの発明をもって嚆矢とするものである。

10 【0 0 0 7】

【発明の実施の形態】 この発明は、有効成分としてトレハロースを含んでなる肝機能調節剤に関するものである。周知のとおり、トレハロースには、互いに結合様式が相違する α 、 α 体、 α 、 β 体及び β 、 β 体と呼ばれる 3 種類の異性体が存在する。これらはヒトを含む哺乳類において同等の肝機能調節作用を発揮し、いずれもこの発明において有利に用いることができる。したがって、この発明の肝機能調節剤においては、これらの異性体の 1 又は複数が全体として有効量含まれてさえいれば、その調製方法、純度及び性状は問わない。

20

【0 0 0 8】 トレハロースは種々の方法で調製することができる。この発明はトレハロースの調製に関するものではないので詳細な説明は割愛するけれども、経済性を問題にするのであれば、同じ特許出願人による特開平 7 - 1 4 3 8 7 6 号公報、特開平 7 - 2 1 3 2 8 3 号公報、特開平 7 - 3 2 2 8 8 3 号公報、特開平 7 - 2 9 8 8 8 0 号公報、特開平 8 - 6 6 1 8 7 号公報、特開平 8 - 6 6 1 8 8 号公報、特開平 8 - 3 3 6 3 8 8 号公報及び特開平 8 - 8 4 5 8 6 号公報のいずれかに開示された非還元糖質生成酵素及びトレハロース遊離酵素を澱粉部分加水分解物に作用させる方法が好適である。この方法によるときには、廉価な原料である澱粉から、トレハロースの α 、 α 体が高収量で得られる。ちなみに、斯かる方法により調製された市販品としては、結晶性トレハロース粉末（商品名『トレハオース』（トレハロース含量 9 8 % 以上）、林原商事販売）及びトレハロース含有シロップ（商品名『トレハスター』（トレハロース含量 2 8 % 以上）、林原商事販売）がある。

40

【0 0 0 9】 トレハロースの α 、 β 体を調製するには、例えば、同じ特許出願人による特開平 4 - 1 4 4 6 9 4 号公報及び特開平 4 - 1 7 9 4 9 0 号公報に記載された方法にしたがって澱粉部分加水分解物と乳糖の混合物にシクロマルトデキストリン・グルカノトランスフェラーゼと β -ガラクトシダーゼをこの順序で作用させればよい。また、 β 、 β 体は公知の化学合成により得ることができる。なお、この発明においては、トレハロースは必ずしも高度に精製されておらずともよく、調製方法に特有の他の糖質との未分離組成物としての形態であってもよい。

50 【0 0 1 0】 この発明の肝機能調節剤は、肝機能障害あ

る哺乳類に投与すると、その障害ある肝機能を本来あるべき正常な状態に戻す方向に作用する。また、健康な哺乳類に投与すると、正常な肝機能を維持又は強化する方向に作用する。すなわち、この発明の肝機能調節剤は、障害ある肝機能を本来あるべき正常な状態に戻したり、正常な肝機能を維持又は強化するという独特の作用効果を発揮するものである。この発明の肝機能調節剤の独特の効果は、具体的には、肝機能の指標である血液中のグルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（以下、「GOT」と略記する。）及びグルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ（以下、「GPT」と略記する。）のレベルが生理値又は健康値の範囲、例えば、ヒトにおいてそれぞれ、10乃至40国際単位/1及び5乃至40国際単位/1の範囲に調節されることによって確認される。

【0011】この発明の肝機能調節剤はトレハロース単独の形態であっても、トレハロースとトレハロースの摂取を容易ならしめる他の成分との組成物の形態であってもよい。トレハロースの摂取を容易ならしめた組成物は、通常、液状、ペースト状又は固状の食品又は医薬品の形態で提供される。すなわち、食品としての形態の場合には、例えば、水、アルコール、澱粉質、蛋白質、繊維質、糖質、脂質、ビタミン、ミネラル、着色料、甘味料、調味料、安定剤、防腐剤のごとき食品に通常用いられる原料及び/又は素材との組成物とすればよく、また、医薬品としての形態の場合には、例えば、担体、賦形剤、希釈剤、安定剤、さらには、必要に応じて、例えば、グルチルリチン製剤、プロトボルフィリン製剤、チオプロニン製剤、マロチラート製剤、グルタチオン製剤、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン製剤、メチルメチオニンスルホニウムクロリド製剤、タウリン製剤、シアニノダール製剤、インターフェロン製剤、インターロイキン製剤や、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆及び/又はビタミンB₁₂などを含むビタミン剤及び、小柴胡湯、大柴胡湯、柴胡桂枝湯などの漢方薬を始めとする他の生理活性物質の1又は複数との組成物とすればよい。上記のうちのいずれの形態にあっても、この発明の肝機能改善剤は、通常、トレハロースを0.

0.1乃至100% (w/w) 含有する。

【0012】この発明の肝機能調節剤の使用方法についてヒトの場合を例にあげて説明すると、この発明の肝機能調節剤は経口的に使用しても非経口的に使用しても顕著な肝機能調節作用を発揮する。使用目的にもよるが、例えば、健康の維持・増進や疾病の予防を目的とする場合には、通常、食品の形態にして経口的に摂取し、一方、疾病の治療や健康回復を目的とする場合には、通常、医薬品又は食品の形態にして経口的又は注射、外用剤などにより非経口的に摂取する。用量としては、通常、トレハロースの摂取量が約1mg乃至100g/回/成人、望ましくは、約10mg乃至10g/回/成人になるようにして、1乃至4回/日又は1乃至5回/週の頻度で摂取する。

【0013】次に、実験例に基づき、この発明の肝機能改善剤の有効性と安全性について説明する。

【0014】

【実験1】

（動物実験）5週齢の雄ゴールデンハムスターを1群8匹とし、トレハロースの摂取量が20mg又は200mg/回/kg体重になるように、結晶性トレハロース粉末（商品名『トレハオース』、林原商事販売）を蒸留水に溶解し、胃ゾンデを用いて毎日投与しつつ、オリエンタル酵母製『NMF粉末飼料』を餌として与えて自由摂取させながら飼育した。トレハロース投与開始1箇月後から、餌を、上記飼料に1% (w/w) コレステロールを補足したものに變更し、それ以外は上記と同様にし、さらに引き続き3週間飼育した。トレハロースの最終投与の4時間後にハムスターを麻酔し、開腹した後、大静脈から血液を採取した。その後、常法にしたがって血清を分離し、GOT及びGPTのレベルをそれぞれ測定した。同時に、トレハロースを投与しないこと以外は上記と同様に飼育する群を設け、同様に処置して対照とした。また、トレハロースを投与して飼育する前の一群につき上記と同様に処置して、トレハロース投与前のGOT及びGPTの値を得た。結果を表1に示す。

【0015】

【表1】

	G O T (IU/l)	G P T (IU/l)
投 与 前	4 8 ± 7	8 3 ± 1 8
トレハロース投与群(20mg/kg)	9 4 ± 2 9	2 8 3 ± 7 6
トレハロース投与群(200mg/kg)	6 9 ± 1 7	2 2 9 ± 7 3
対 照	1 6 8 ± 4 5	4 1 4 ± 1 0 7

註) 各群の平均値を標準偏差と共に示した。

【0016】表1の結果に見られるとおり、トレハロースを投与した系においては、対照と比較して、GOT及びGPTが低レベルに維持されていた。周知のとおり、

GOT及びGPTは肝機能障害の一般的指標であり、また、ハムスターはヒトに類似した代謝系を有する実験動物である。したがって、本実験において、トレハロース

がハムスターにおけるGOT及びGPTの上昇を抑制したことは、有効成分としてトレハロースを含んでなるこの発明の肝機能改善剤がヒトにおいても有効であることを示すものである。なお、トレハロース以外の糖質として、葡萄糖、果糖及び蔗糖について上記と同様に試験したところ、いずれの場合も対照との有意差が認められなかった。

【0017】

【実験2】

（急性毒性試験）5%（w/w）アラビアガムを含む生理食塩水に結晶性トレハロース粉末（商品名『トレハオース』、林原商事販売）の適量を溶解した後、常法にしたがって滅菌した。これを体重20乃至25gのd d yマウス（10匹/群）の腹腔内に注射投与するか、胃ゾンデにより経口投与した後、7日間に亘って経過を観察した。いずれの投与経路によっても、試みたうちの最大の投与量である、マウス体重1kg当たり約2gのトレハロース投与の場合においてすら死亡例が認められなかった。このことは、この発明の肝機能改善剤がヒトに常用して安全であることを裏付けている。

【0018】以下、実施例に基づき、この発明の実施の形態について具体的に説明する。

【0019】

【実施例1】

（健康食品）トレハロース含有シロップ（商品名『トレハスター』、林原商事販売）150重量部を減圧下で加熱して水分含量15%（w/w）まで濃縮し、これにゼラチン13重量部を水18重量部に溶解したものとクエン酸1重量部、L-アスコルビン酸1重量部並びに適量の着色料及び着香料を均一に混合した後、成型し、包装してトレハロースを含有するグミキャンデーを得た。

【0020】テクスチャー、風味ともに良好な本品は、肝機能を維持・強化する健康食品として有用である。

【0021】

【実施例2】

（健康食品）ガムベース3重量部を柔らかくなるまで加熱融解し、これに結晶性トレハロース粉末（商品名『トレハオース』、林原商事販売）を7重量部加え、さらに、ビタミンEを0.1重量部と適量の着色料、着香料をそれぞれ混合した後、常法により練り合わせ、成型し、包装してトレハロースを含有するチューインガムを得た。

【0022】テクスチャー、風味ともに良好な本品は、肝機能を維持・強化する健康食品として有用である。

【0023】

【実施例3】

（健康飲料）脱脂乳10重量部を80℃で20分間加熱して殺菌した後、40℃に冷却し、スターターを0.3重量部加え、37℃で10時間発酵させた。発酵物をホモゲナイズした後、トレハロース含有シロップ（商品名『トレハスター』、林原商事販売）を6重量部と異性化糖シロップを2重量部それぞれ加え、70℃に加熱して殺菌した。冷却後、リンゴ酸を0.01重量部加え、均一に混合し、瓶詰めしてトレハロースを含有する乳酸飲料を得た。

【0024】風味、呈味ともに良好な本品は、肝機能を維持・強化する健康飲料として有用である。

【0025】

【実施例4】

（錠剤）L-アスコルビン酸10重量部に結晶性トレハロース粉末（商品名『トレハオース』、林原商事販売）19重量部とグルチルリチン1重量部をそれぞれ均一に混合した後、常法により打錠してトレハースを含有する錠剤を得た。

【0026】摂取し易く、肝機能調節作用が強化された本品は、肝機能の回復や維持・強化に有用である。

【0027】

【実施例5】

（液剤）塩化ナトリウム6重量部、塩化ナトリウム0.3重量部、塩化カルシウム0.2重量部、乳酸ナトリウム3.1重量部、結晶性トレハロース粉末（商品名『トレハオース』、林原商事販売）45.5重量部及びL-アスコルビン酸0.5重量部を蒸留水1,000重量部にそれぞれ溶解し、常法にしたがって精密濾過した後、滅菌したプラスチック製容器に25mlずつ充填してトレハースを含有する液剤を得た。

【0028】カロリー及びミネラルの補給作用を兼備する本品は、肝機能障害が病因となる疾病や、肝機能障害を伴う疾病を治療するための注射剤として有用である。

【0029】

【発明の効果】叙上のとおり、この発明は、トレハロースがヒトを含めた哺乳類において顕著な肝機能調節作用を発揮するという独自の知見に基づくものである。この発明の肝機能調節剤は、健康人や病人が常用すると、健康の維持・回復に効果がある。とりわけ、アルコール摂取、薬物摂取、過労、睡眠不足などによる肝機能の低下に顕著な効果を発揮する。さらに、この発明の肝機能調節剤は肝機能障害が病因となるか、あるいは、疾病の進行が肝機能障害を伴う、例えば、肝炎、肝硬変及び肝臓癌を含む種々の疾病の治療・予防にも効果がある。

Excerpt Translation of Japanese Paten Kokai No. 60,490/99

Translation of Claims:

"CLAIMS:

1. An agent for controlling liver function, which comprises trehalose as an effective ingredient.
2. The agent of claim 1, which further comprises another ingredient for ease of the intake of said trehalose.
3. The agent of claim 1 or 2, which contains said trehalose in an amount of 0.01-100 w/w %.
4. The agent of claim 1, 2 or 3, which is in the form of a preventive agent for diabetic."

BEST AVAILABLE COPY